

PCT/JP2004/018421

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

03.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 5 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 0 8 2 2 0
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 0 8 2 2 0]

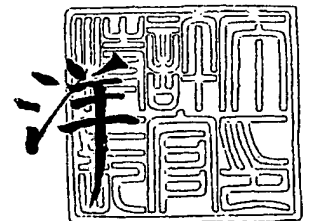
出 願 人 株式会社バイオインテグレンス
Applicant(s): 株式会社フェニックスバイオ

BEST AVAILABLE COPY

2 0 0 5 年 1 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 1 2 2 5 6 6

【書類名】 特許願
【整理番号】 NP03460-YS
【提出日】 平成15年12月 5日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C12N 5/00
【発明者】
 【住所又は居所】 広島県東広島市八本松南7丁目22番13号
 【氏名】 吉里 勝利
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県河内郡南河内町緑6丁目30番11
 【氏名】 島田 卓
【特許出願人】
 【識別番号】 503190578
 【氏名又は名称】 株式会社バイオインテグレンス
【特許出願人】
 【住所又は居所】 広島県東広島市鏡山3丁目13番60号
 【氏名又は名称】 株式会社フェニックスバイオ
【代理人】
 【識別番号】 100093230
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 西澤 利夫
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 009911
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

皮膚を切開して表皮欠損部位を形成し、この表皮欠損部位に表皮細胞と毛乳頭細胞を混合移植し、移植した毛乳頭細胞から発毛させることを特徴とする発毛方法。

【請求項 2】

表皮欠損部位を、表皮全層と真皮の一部を欠損させて形成する請求項 1 の方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】発毛方法

【技術分野】

【0001】

この出願の発明は、毛乳頭細胞の移植による発毛方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

毛髪を作り出す毛包組織は、毛乳頭（毛乳頭）と呼ばれる特殊な間充織と表皮との相互作用によって形成される。毛乳頭は毛髪の伸長・休止の周期である毛周期の進行にも深く関与していると考えられている。男性ホルモン濃度や血行の悪化等、種々の原因によってこの毛周期に変調を来すことで、男性型の脱毛（症）は発症する。男性型脱毛症後期では、発毛治療薬等の効果は低く、また毛乳頭密度も疎になることから、細胞移植により毛包組織の数を増加させる治療技術が求められてきた。

【0003】

これまでの治療技術では、脱毛症発症部位皮膚を切除後、頭部あるいは側頭部の健全な毛髪を有する頭皮組織そのものを脱毛症部位に植皮することで、脱毛症部位の面積を減少せしめる方法が報告されている（非特許文献1）。また、健全な頭皮より毛包を外科的に分離したのちに、脱毛症発症部位に移植する方法も報告され治療効果を上げている（非特許文献2）。しかしながら、いずれの方法においても、脱毛症部位の面積縮小は達成できるものの、毛包数あるいは毛髪の総数は現状と同数か減少せざるを得ない。これは、健全な毛包を脱毛部位に移動するのみであることによる。したがって、広範囲におよぼ脱毛症を治療する場合には、より広範囲の正常頭皮を皮弁形成せしめるか、切除後に毛包供給のドナー組織とする必要がある。従って利用する正常皮膚の面積に会わせて、予め皮下組織にストレッチャーを挿入し、徐々に皮膚を伸長させたり（非特許文献3）、また数回の施術に分けて皮膚の伸長を待つ必要があり、自己組織移植でありながら肝臓や心臓移植といった臓器移植と同様に頭皮組織ドナー不足の現状である。更に非常に高い外科的な技術と、手作業による組織の分離を要求される。

【0004】

このような外科的な方法は、非常に侵襲性が高く、患者に対しては非常に大きな苦痛と負担を強いる者であった。だが一方では、健全な形質の毛包により脱毛症発症部位が覆われ、種々の脱毛症発症要因に暴露されても脱毛しにくい毛髪を得ることが出来る唯一の根本的治療法として有効であった。

【0005】

そこで、脱毛症患者の苦痛と負担、また健全頭髮組織のドナー不足を解決し、かつ高度な移植技術を低下させる移植用人工毛髪の実現が望まれてきた。移植用人工毛髪としては、生体親和性を持つように加工された高分子ポリマーを皮膚内に挿入し、真皮組織および皮下組織に親和させる方法がとられてきた。しかし、この方法では少なからず免疫拒絶、感染症が発生し、米国ではすでに禁止されている。

【0006】

これらの現状に鑑みて、患者自身の細胞を、極めて小さな組織より分離し、培養して増殖させ、これを材料にして毛包を構築することで、移植用の毛包を増やす方法が考えられる。毛包は、患者の自己細胞より形成されるため、免疫拒絶が原理上起こらず、また極めて高い生体親和性を示すために異物応答も惹起されず、速やかに移植組織の修復が完了する。従って、人工毛移植のように人工毛の周囲が上皮化するまで数日から数週間に渡って、高い感染症リスクを患者に負わせる必要も無い。

【0007】

人工的に毛包を誘導するには、発生学的な知見を基本として、組織工学的な手法を応用しなければならない。発生学的には前述したように毛包は表皮細胞と真皮性細胞である毛乳頭細胞の相互作用により形成される。また、この毛包形成に至る相互作用は、哺乳類培養毛乳頭細胞と新生児由来の表皮細胞を混合し、皮膚全層除去後の筋膜上に移植する実験

によって再現できることが報告されている（非特許文献4）。また、ヒト毛乳頭と動物毛包の組み合わせによる毛包形成の方法も既に報告されている（引用文献5）ことから、ヒトの脱毛症治療にも応用可能であることは知られている。

【0008】

さらに、毛乳頭や培養毛乳頭細胞から成る人工毛乳頭は鋭利なピンセットやメスによって皮膚を切開して手作業で真皮・表皮間隙へ移植することで、皮膚内に新たな毛包を再構築できることが報告されてきた（非特許文献6）。あるいは注射器を用いて皮膚内部へ移植する方法も試みられ、限定的な結果ではあるが毛乳頭あるいは毛乳頭細胞移植部位に毛包構造や毛髪が誘導されることが報告されている（特許文献2）。しかしながら、表皮細胞と毛乳頭細胞の相互作用によって制御される毛包形成では、表皮細胞と毛乳頭細胞が相互作用を及ぼすことができるまで、極めて近接させる必要がある。これを実現する方法としては、表皮の直下に毛乳頭細胞を移植するか、表皮細胞と毛乳頭細胞を混合して移植することが考えられる。

【0009】

表皮の真下に極めて接近させて毛乳頭細胞を移植するには、極めて高い精度で細胞の移植位置を制御する高い技術が要求される。真皮層では、線維芽細胞が構築したコラーゲンを主とした細胞外マトリックスの線維が複雑に絡まっている。皮膚内部に微小組織、細胞、コラーゲンビーズなどの薬物輸送担体を注入する場合、生理食塩水、培地、血清などに懸濁して注入せざるを得ない。この時、真皮を構成する繊維は注入時の圧力によって開裂が生じる。このため、注射器を用いて毛乳頭、人工毛乳頭、毛乳頭細胞等を注入する場合、表皮-間充織相互作用が期待できる表皮直下に移植することは極めて難しい。従って技術的に実現できても数千から数万本分の細胞移植を行うには膨大な時間がかかり、これは開発費用および治療費用に加算される結果となる。

【0010】

また、表皮をピンセットとメスによって切開し、表皮直下に手作業で移植する方法では、技能と労力、またレシピエント皮膚への大きなダメージを要求し、脱毛症患者が必要とする数千～数万本分の毛を誘導するには実質上不可能であった。

【0011】

なお、この出願の発明者らは、ラット頬髭より分離培養された毛乳頭細胞は、線維芽細胞増殖因子2 (FGF2) やラット足裏表皮細胞初代培養上清を培地に添加することで長期継代培養することができること、そしてこの継代培養した毛乳頭細胞が数十代の継代数を通じて毛包誘導能を保持していることを足裏の表皮と真皮間に継代毛乳頭細胞を移植することで明かし、既に特許出願している（特許文献1）。またこの出願の発明者らは、毛乳頭細胞等の微細生体材料の一定量を、注射器等の排出装置から確実かつ安定的に排出して皮膚移植するための方法を発明し、特許出願している（特許文献2）。

【特許文献1】特開平7-274950号公報

【特許文献2】特開2003-235990号公報

【非特許文献1】Stough DB et al., Surgical procedures for the treatment of baldness. *Cutis.*, 37(5), 362-5, 1986

【非特許文献2】David Julian et al., Micrograft size and subsequent survival, *Dermatol. Surg.*, 23, 757-762, 1997

【非特許文献3】Wieslander JB, Repeated tissue expansion in reconstruction of a huge combined scalp-forehead avulsion injury. *Ann Plast Surg.*, 20(4), 381-5, 1988

【非特許文献4】Lichti U, Weinberg WC, Goodman L, Ledbetter S, Dooley T, Morgan D, Yuspa SH., In vivo regulation of murine hair growth: insights from grafting defined cell populations onto nude mice, *J Invest Dermatol.*, 101(1), 124S-129S, 1993

【非特許文献5】Jahoda CA, Oliver RF, Reynolds AJ, Forrester JC, Gillespie J W, Cserhalmi-Friedman PB, Christiano AM, Horne KA, Trans-species hair growth

induction by human hair follicle dermal papillae, Exp Dermatol., 10(4):229-37, 2001

【非特許文献6】Jahoda CA., Induction of follicle formation and hair growth by vibrissa dermal papillae implanted into rat ear wounds: vibrissa-type fibres are specified. Development., 115(4), 1103-9, 1992

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

この出願の発明は、前記の従来技術の問題点に鑑みてなされたものであって、毛乳頭あるいは培養毛乳頭細胞を確実に表皮細胞に近接させて、より多数、レシピエントへ負担を少なく移植し、移植した毛乳頭細胞から効率よく発毛させる方法を提供することを課題としている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

この出願は、前記の課題を解決するための発明として、皮膚を切開して表皮欠損部位を形成し、この表皮欠損部位に表皮細胞と毛乳頭細胞を混合移植し、移植した毛乳頭細胞から発毛させることを特徴とする発毛方法を提供する。

【0014】

この出願の方法では、表皮欠損部位を、表皮全層と真皮の一部を欠損させて形成することを好ましい態様としている。

【発明の効果】

【0015】

この出願の発明によれば、表皮欠損部位（好ましくは表皮全層と真皮一部を欠損させた穴）に表皮細胞と毛乳頭細胞を混合移植することによって、表皮細胞と毛乳頭細胞が相互作用を及ぼし合える位置および距離を自立的に形成する。表皮細胞が皮膚内に嚢包（病的な表皮の固まり）を形成することもない。これによって、移植層内部で皮膚再構成と毛包形成が実現され、移植した毛乳頭細胞からの発毛が促される。また、発毛部位には毛流が形成されるため、皮膚移植や毛包移植に比較して、より自然は再生毛が生じる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

この出願の第一の発明は、毛乳頭細胞と表皮細胞の混合細胞、さらに望ましくは毛乳頭細胞と表皮細胞と真皮毛根鞘細胞の混合細胞を、表皮を欠損させた皮膚に移植して発毛させるものである。この混合細胞には線維芽細胞が含まれてもよい。また、皮膚を構築するその他の細胞群が含まれてもよい。毛乳頭細胞とその他の細胞の比率は約1:9～約9:1の間で変動させることができる。

【0017】

混合細胞を構成する各細胞は、頭皮より新規に調製したものでも、初代培養あるいは継代培養したものでもよい。また、培養細胞は浮遊液状態ではなく、出来る限り培養液等を除去することが好ましい。

【0018】

混合細胞を移植する表皮は、表皮全層、または真皮の一部をメス等によって切除して形成することができる。例えば、深さ1～5mm、長さ1～5mm程度の切れ込みである。

【0019】

この表皮欠損部位への細胞注入量は、一カ所当たり10 μ l以下とすることが好ましい。その場合の細胞数は約 $10^7 \sim 10^8$ 個以下程度である。

【0020】

以下、実施例を示してこの出願の発明についてさらに詳細かつ具体的に説明するが、この出願の発明は以下の例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0021】

1. 方法

(1) 移植用ヒト細胞の調製

健康な32歳と44歳の男性後頭部より毛球部を含む3 cm²の頭皮をバイオプシーし、皮膚と皮下組織を顕微鏡下で分離した。図1で示すように、バイオプシーにより得られた手術材料より、全ての細胞を調製した。皮下組織より300個のパピラと真皮毛根鞘を分離した。このうち、10個のインタクトパピラは3.5 cmプラスチックディッシュに播種し、特許文献1の方法を用いて初代培養および3回の継代培養を行った。残りのパピラと真皮毛根鞘は、それぞれ、0.35%コラゲナーゼ、0.25%トリプシンEDTAで37℃、1時間消化し、シングルセルとし、使用まで4℃の10%自己血清DMEM中で保存した。皮膚組織は2000 units/ml ディスパーゼを含む10%自己血清DMEMで37℃、1時間処理し、毛包を含む表皮を真皮より分離した。毛包を含む表皮は0.25%トリプシンEDTAで37℃、1時間消化し、シングルセルとした。毛乳頭細胞と真皮毛根症細胞はDiIにより蛍光染色を行った。なお、全ての行程はクリーンベンチ内あるいは、無菌器具内において無菌的に行われた。

(2) 表皮および真皮欠損部位の作製と細胞移植

前頭部無毛部位に刺青を施し、移植位置を確定した後に、デジタルマイクロスコープにより体毛の分布を記録した。1%リドカイン1%エピネフリンにて麻酔した後に、直径2.5 mmのトレパン（貝印）を用いて、深さ3 mmまでの皮膚を切除し、移植ベッドとした（図2）。新規調整パピラ細胞または培養毛乳頭細胞と表皮細胞と真皮毛根鞘細胞を表1で示すように混合し、混合細胞は2000 rpm、5分間遠心した。また細胞を出来る限り濃い状態で移植する必要があるため、遠心時にヒアルロン酸ゲルを重層し、遠心した後に、マイクロシリンジにより押し出す方法（特許文献2）を用いた。移植部位は図2で示すように、テガダームおよびヌージェルによりカバーした。混合細胞を移植ベッドに移植した後、28日までデジタル顕微鏡（キーエンス製）で経過観察し、移植部位をバイオプシーした。

【0022】

【表1】

移植例番号	毛乳頭細胞	培養毛乳頭細胞	線維芽細胞	真皮毛根鞘細胞	表皮細胞	移植細胞体積
1	2.8×10^4 cells	-	-	7×10^4 cells	10^5 cells	2.1
2	4.5×10^4 cells	-	1.08×10^5 cells	7.3×10^4	2.26×10^5 cells	5.1
3	-	10^5 cells	-	-	10^5 cells	2.1

【0023】

2. 結果

前頭部へのパピラ細胞移植（移植例1）において、移植部位は7日目に完全に上皮化した。その後7日おきに6週間の経過観察を行った。移植例1では移植後3週間に、2本の細い白色毛幹が2 mm伸長していることが観察された（図3-A）。移植後6週目に、発毛部位を採取し、組織学的に観察したところ、移植例1において5本の毛包が観察された。これらの毛包を蛍光観察したところ、毛乳頭には予めパピラ細胞および真皮毛根鞘細胞に標識した赤い蛍光色素が観察された（図3-B, C, D）。ヒト皮膚には同様の赤い自家蛍光が見られるが、G励起光のみで励起されることから標識色素と区別される。また、この発毛部位には、細胞移植前に毛が無く、且つ毛包の分布する深さまで皮膚を完全に切除している。

【0024】

継代培養したヒトパピラ細胞のヒト表皮に対する毛包誘導能および発毛誘導能を確認す

るために、継代培養したヒトパピラ細胞を後頭部皮膚より新規の調製した表皮細胞と混合して前頭部に移植した（移植例2）。継代数3のパピラ細胞は6日間培養され、この間の平均細胞倍加時間は40時間であった。

【0025】

移植部位は3日目に完全に上皮化した。その後7日おきに4週間の経過観察を行った。移植例2では移植後3週目に、2本の細い白色毛幹がそれぞれ0.3 mmと0.5 mm伸長していることが観察された（図4-A）。移植後4週目に、発毛部位を採取し、組織学的に観察したところ、移植例2において4本の毛包が観察された。これらの毛包を蛍光観察したところ、毛乳頭には予めパピラ細胞に標識した赤い蛍光色素が観察された（図4-B, C, D）。

【実施例2】

【0026】

1. 方法

(1) 移植用細胞の調製

発毛誘導能を持つ毛乳頭細胞と発毛分化能を持つ表皮細胞は、生後2日齢のFischerラット新生児の皮膚より調製した。Fischerラット新生児を断頭により犠牲死させ、前後肢および尾部を切除し、躯幹部分のみとした。躯幹部の皮膚を剥離し、イソジンと70%エタノールで滅菌した後に、生理食塩水で洗浄し、使用時まで4℃にて保存した。無菌環境下において実体顕微鏡を用いて、新生児皮膚に付着している皮下組織をマイクロ剪刀により除去した。なお、これ以下の全ての行程はクリーンベンチ内あるいは、無菌器具内において無菌的に行われた。

【0027】

皮膚組織は幅3 mm、長さ10 mm程度の短冊状に切り、1000 units/mlになるように10%牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地に溶かしたディスパーゼ溶液で4℃一晩処理した。ディスパーゼ処理した皮膚組織は生理食塩水でよく洗浄し、無菌環境下において表皮と真皮を分離した。

【0028】

表皮と真皮は外科用メスを用いて細切し、0.25%トリプシンEDTA溶液で37℃、10分間処理して浮遊細胞懸濁液とした。

【0029】

また真皮は0.35%コラゲナーゼ生理食塩水溶液にて、37℃、60分間処理して、細胞浮遊細胞懸濁液とした。この真皮細胞浮遊細胞懸濁液には、毛包形成する表皮成分も含まれるため、300 rpm、2分間遠心分離し、真皮性の細胞のみから成る、浮遊画分を分離した。

【0030】

それぞれの細胞懸濁液は100 μ mおよび40 μ mのメッシュサイズの無菌篩いにかけて、複数の細胞同士接着した集塊は除去した。

【0031】

同一細胞数の表皮細胞と真皮細胞を混合し、1500 rpm、5分間遠心し、細胞ペレットを作製した。このペレットより培地を除去し移植まで氷温で保存した。

(2) メス刃角度を任意に調製できるデバイス

外科用メス替え刃を用いて、刃先を10° から150° の任意の角度で交差可能な柄を作製した（図5）。この機構により皮膚の切開角度を任意に設定可能である。

(3) 表皮欠損部位の作成と細胞移植

BALB/C nu/nuマウス（雄生、4週齢）の背部に幅0.5 mm、全長10 mmに渡って表皮欠損部分を作製した。100 μ lサイズのマイクロシリンジに先端部を除去した27G注射心を装着し、細胞ペレットをシリンジ内に吸引した。10⁴個の細胞ペレットをシリンジより押しだして表皮欠損部位と移植した。細胞移植部位は乾燥を防ぐために、フィブリン糊を固化させてカバーを施した。

(4) 毛乳頭細胞を含む真皮由来細胞と表皮細胞を混合した移植による発毛観察

移植前に顕微鏡観察し、移植部位に体毛の有無を確認した。移植後1~2週間ごとに顕微鏡観察し移植皮膚の変化を観察した。

2. 結果

移植より、3日目にはフィブリン糊はマウス通常生活状態で脱落し、移植創は治癒していた。その後、経過観察したところ、3週目に発毛を認めた(図6)。これらの発毛は線上に分布し、表皮欠損部分に一致していた。

【産業上の利用可能性】

【0032】

以上詳しく説明した通り、この出願の発明によって、皮膚移植した表皮と毛乳頭細胞の相互作用が確保され、その結果として毛包形成誘導および発毛効果が認められるばかりでなく、発毛領域を任意にデザインすることが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】毛乳頭細胞、表皮細胞の混合移植の模式図である。健常な男性の後頭部(a)より毛の生えた皮膚を分離した(b)。この皮膚を酵素処理およびピンセットによる手作業により表皮(c)と毛球部(d)に分離した。表皮はトリプシン処理により表皮細胞(e)とし、毛球部はさらに、真皮毛根鞘(f)と毛乳頭(g)に分離した。毛乳頭と真皮毛根鞘はコラゲナーゼおよびトリプシン処理を行いシングルセルとし、さらに蛍光色素DiI標識し、DiI標識毛乳頭細胞(i)、真皮毛根鞘細胞(h)とした。また毛乳頭細胞の一部は、プラスチックディッシュに播種し、初代培養を行った(k)。この初代培養毛乳頭細胞は3回継代培養を行い(l)さらに蛍光色素標識を行い、培養毛乳頭細胞(m)とした。非培養の表皮細胞(e)、真皮毛根鞘細胞(h)、毛乳頭細胞(i)を混合し、前頭部皮膚移植創に自己細胞移植した。また培養毛乳頭細胞(m)と、上述方法で新たに調製した表皮細胞(n)を混合し、同様に前頭部皮膚移植創に自己細胞移植した(o)

【図2】毛乳頭細胞、表皮細胞の混合移植創および術後カバーの断面模式図である。移植部位は予め毛髪が存在しない前頭部皮膚を選び、さらに深さ3mmまで皮膚を全層除去した。そこに混合細胞ペレットを注入した。

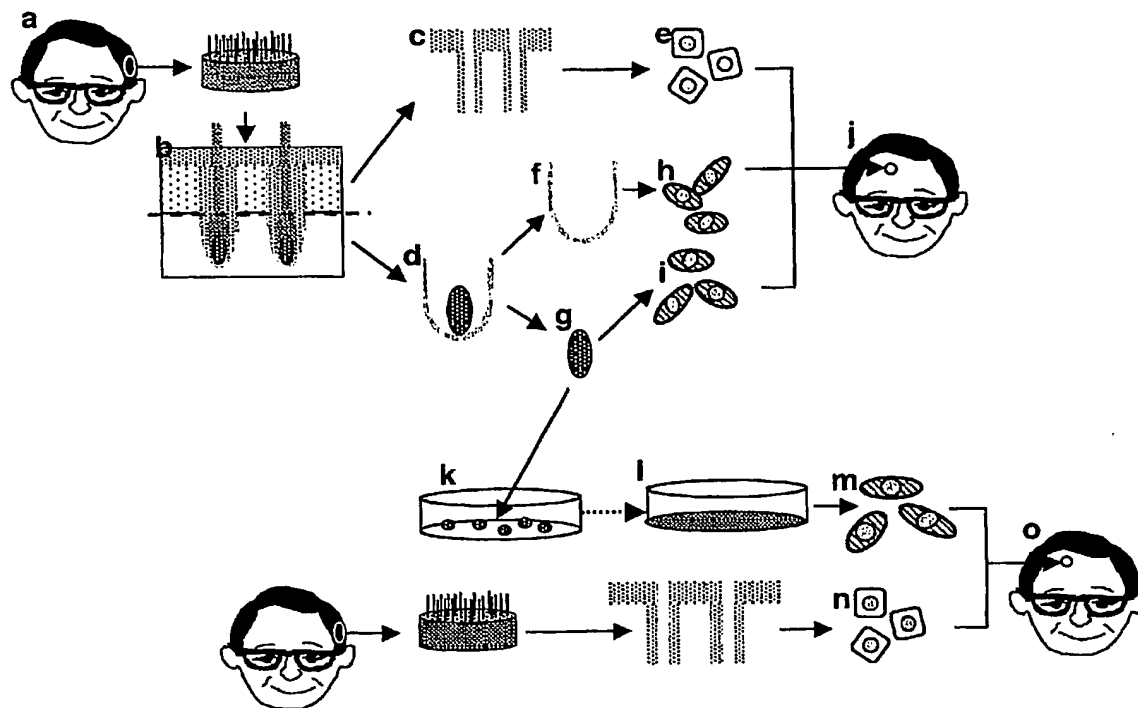
【図3】非培養毛乳頭細胞、真皮毛根鞘細胞、表皮細胞の混合移植の結果である。A、移植後3週間で発毛した毛髪(矢印)および移植部位(破線円)。B、移植部位に発毛した毛包の組織切片をヘマトキシリン・エオジン染色したもの。Pは毛乳頭、HMは毛母、IRSは内毛根鞘、ORSは外毛根鞘を表す。C、Bの連続切片におけるDiI蛍光写真。Pの位置に蛍光シグナルを認める。D、同じくCを核染色した蛍光写真。

【図4】継代培養毛乳頭細胞、非培養表皮細胞の混合移植の結果である。A、移植後3週間で発毛した毛髪(矢印)および移植部位(破線円)。B、移植部位に発毛した毛包の組織切片をヘマトキシリン・エオジン染色したもの。Pは毛乳頭、HMは毛母を表す。C、Bの連続切片におけるDiI蛍光写真。Pの位置に蛍光シグナルを認める。D、同じくCを核染色した蛍光写真。

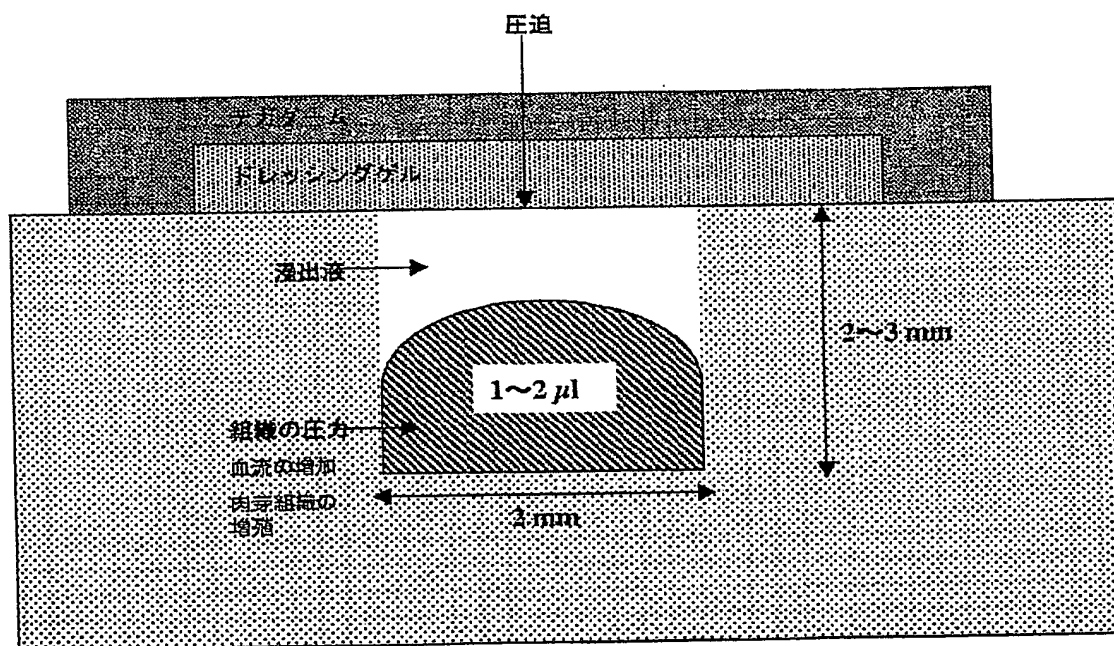
【図5】メス刃角度を任意に調製できるメス柄の写真である。このデバイスを用いることで、図2のような円形欠損のみならず、線上の表皮欠損を形成することができる。

【図6】毛乳頭細胞を含む真皮由来細胞と表皮細胞を混合した移植による発毛状態の写真像である。移植後3週目に直線上に並んだ発毛を得た。これにより、毛流の再現が可能となった。

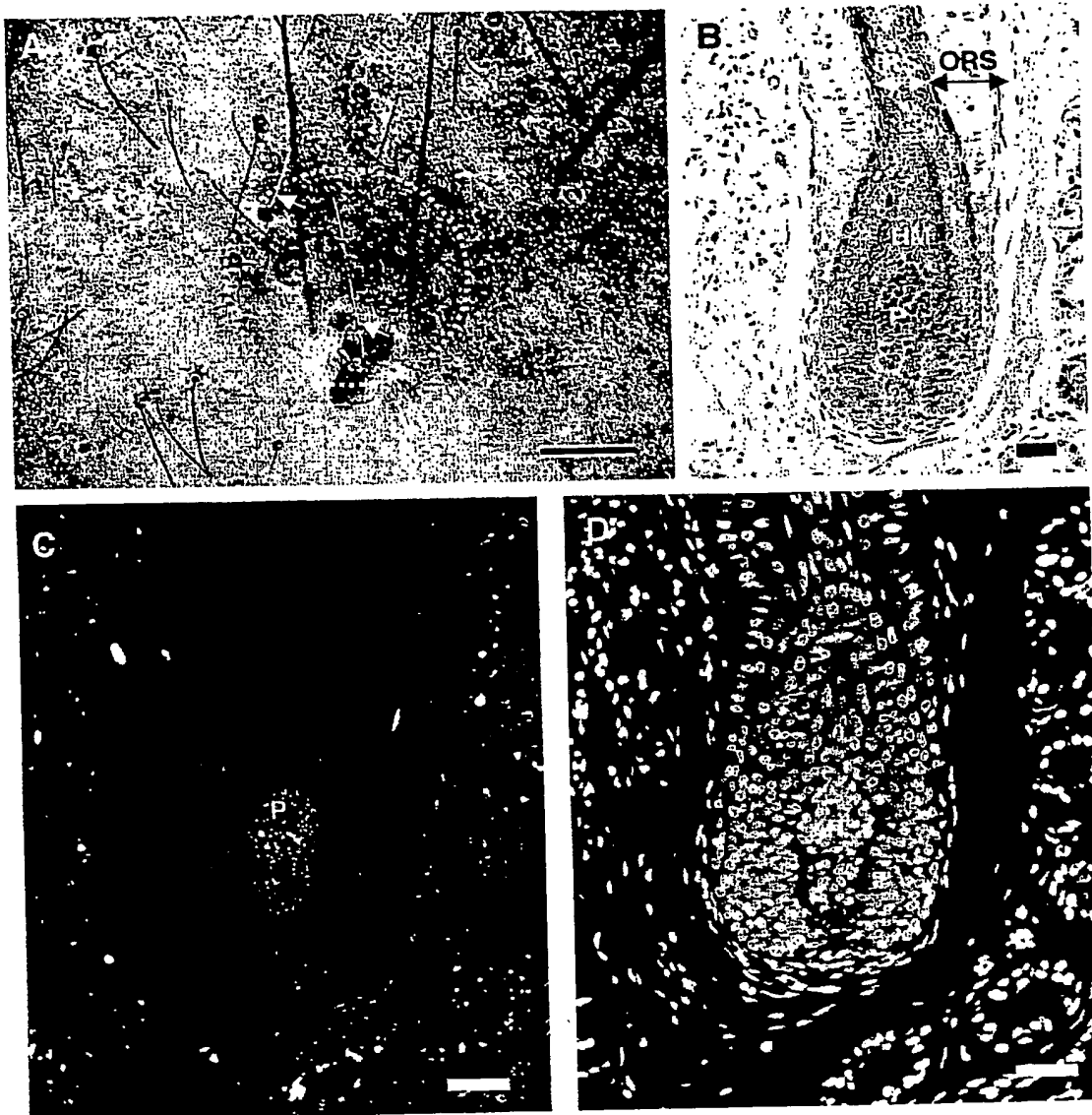
【書類名】 図面
【図 1】



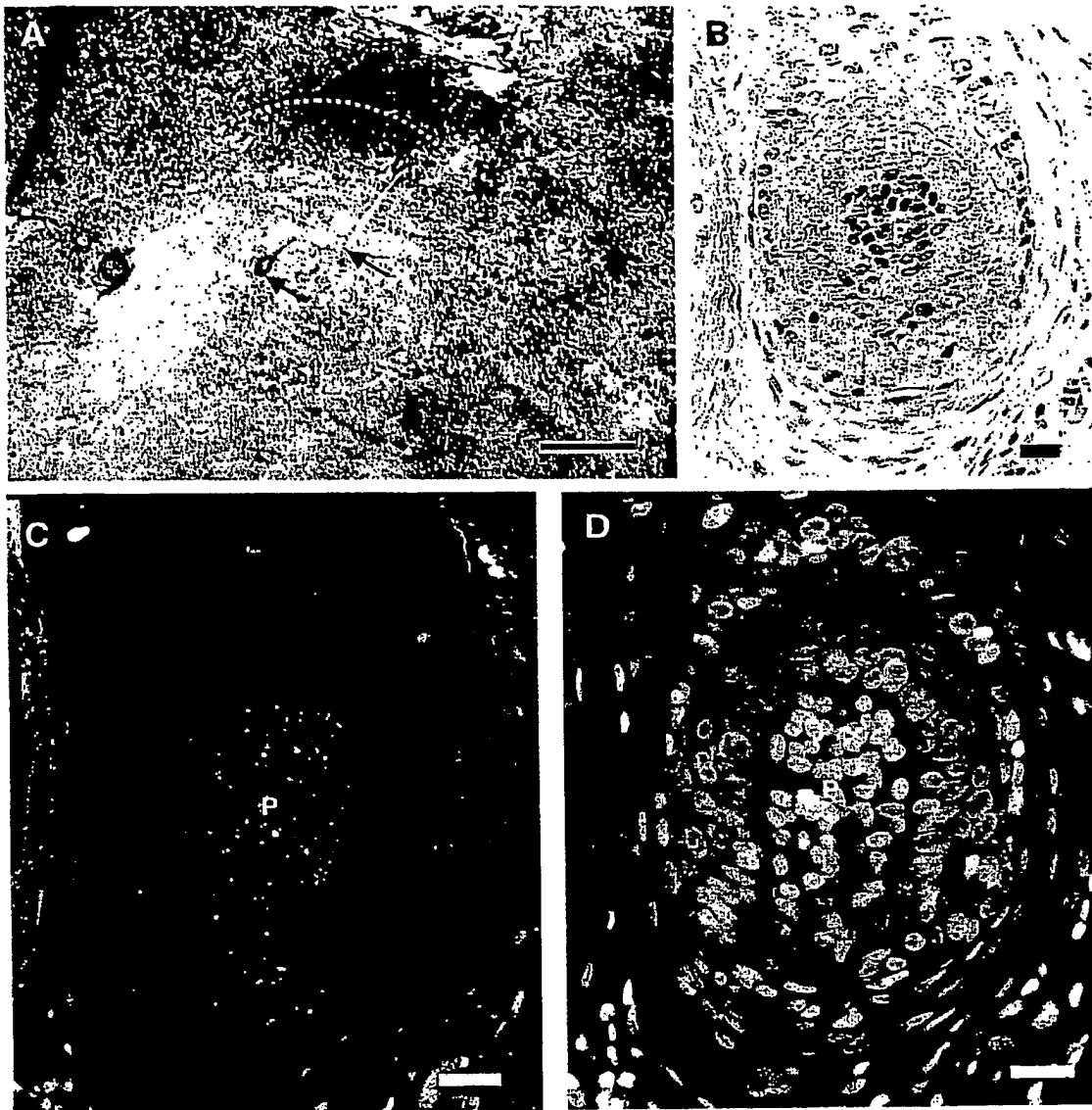
【図 2】



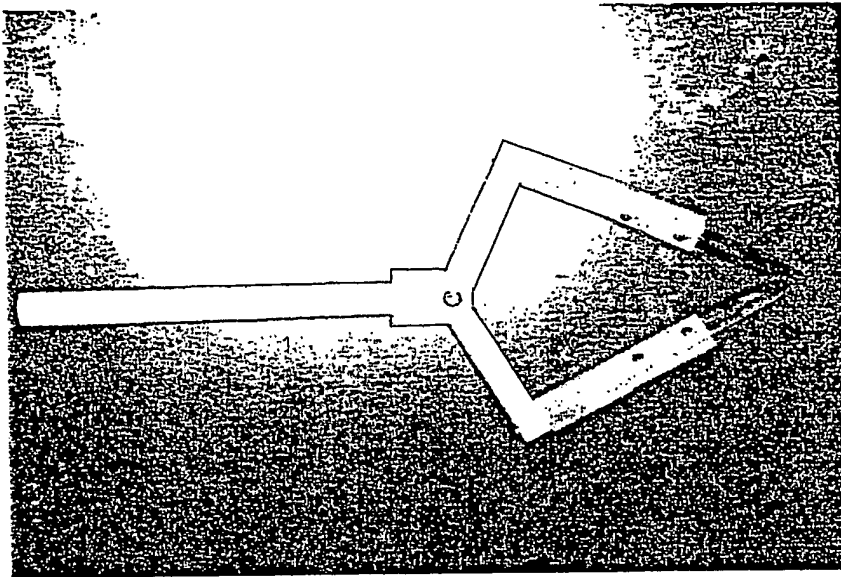
【図3】



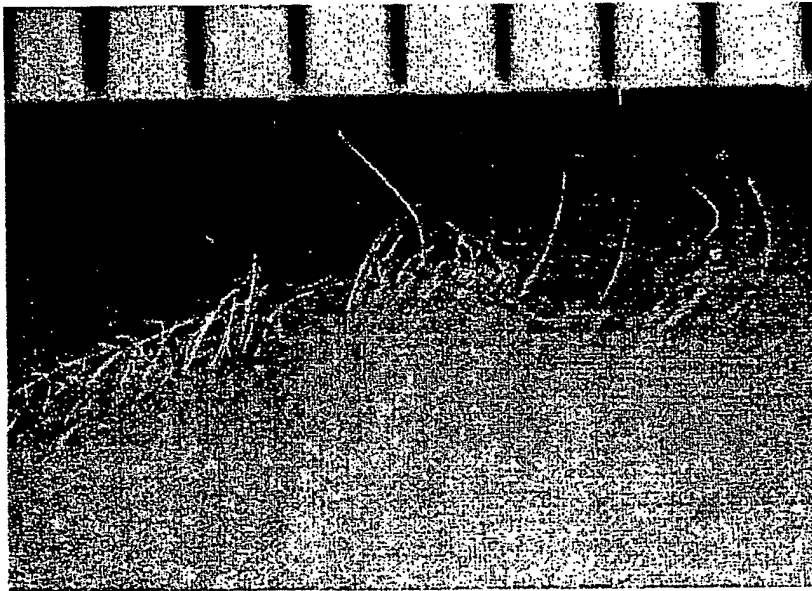
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【目的】 皮膚移植した表皮と毛乳頭細胞の相互作用が確保され、その結果として毛包形成誘導および発毛効果が得られる方法を提供する。

【構成】 皮膚を切開して表皮欠損部位を形成し、この表皮欠損部位に表皮細胞と毛乳頭細胞を混合移植し、移植した毛乳頭細胞から発毛させる。

【選択図】 図1

特願 2 0 0 3 - 4 0 8 2 2 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 3 1 9 0 5 7 8]

1. 変更年月日 2 0 0 3 年 5 月 2 6 日
[変更理由] 新規登録
住 所 広島県東広島市八本松南 7 丁目 2 2 番 1 3 号
氏 名 株式会社バイオインテグレンス
2. 変更年月日 2 0 0 4 年 9 月 2 1 日
[変更理由] 住所変更
住 所 広島県広島市西区横川新町 9 番 1 2 号
氏 名 株式会社バイオインテグレンス

特願 2 0 0 3 - 4 0 8 2 2 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 3 4 4 9 0 1 8]

1. 変更新月日 2 0 0 3 年 1 2 月 5 日

[変更理由] 新規登録

住 所 広島県東広島市鏡山 3 丁目 1 3 番 6 0 号

氏 名 株式会社フェニックスバイオ

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018421

International filing date: 03 December 2004 (03.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-408220
Filing date: 05 December 2003 (05.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.